

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :  A61K 9/72, 47/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/28979</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Mai 2000 (25.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00528		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, IN, JP, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 10. November 1999 (10.11.99)			
(30) Prioritätsdaten: 2286/98 13. November 1998 (13.11.98) CH		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SKYEPHARMA AG [CH/CH]; Eptingerstrasse 51, CH-4132 Muttenz (CH).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse 7, D-79189 Bad Krozingen (DE). MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, D-79650 Schopfheim (DE).			
(74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36 - 38, CH-4053 Basel (CH).			

(54) Title: DRY POWDER FOR INHALATION

(54) Bezeichnung: TROCKENPULVER ZUR INHALATION

**(57) Abstract**

The aim of the invention is to improve the moisture resistance of dry powder formulations for inhalation which contain a pharmaceutically not effective carrier of not-inhalable particle size and a finely divided pharmaceutical substance of inhalable particle size and to also improve the storage stability of said formulations. To this end, magnesium stearate is used in said formulations. One of the features of the inventive dry powder is that a high fine particle dosage or fine particle fraction can be maintained also under relatively extreme temperature and humidity conditions.

**(57) Zusammenfassung**

Durch Verwendung von Magnesiumstearat in Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation, die einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengröße und einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengröße enthalten, kann deren Feuchtigkeitsbeständigkeit verbessert und dementsprechend auch die Lagerstabilität erhöht und eine hohe Feinpartikeldosis bzw. Feinpartikelfraktion auch unter vergleichsweise extremen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen aufrecht erhalten werden.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slovakia
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänen		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

- 1 -

Trockenpulver zur Inhalation

Die Erfindung betrifft die Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit von Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation sowie die neuen Trockenpulver-Formulierungen.

5       Trockenpulver-Formulierungen zum Inhalieren müssen eine Reihe von einander teilweise widersprechenden Anforderungen erfüllen, wobei insbesondere die folgenden zu beachten sind:

Der Wirkstoff muss inhalierbar sein. Um in die Lunge gelangen zu können, muss er in Partikeln von ca. 1 bis 10  $\mu\text{m}$  Grösse vorliegen. Solche mikrofeinen Partikel können beispielsweise durch Mikronisierung, kontrollierte Ausfällung aus geeigneten Solventien oder durch Sprühtrocknung erzielt werden, wenn die Verfahrensbedingungen geeignet gewählt, 10      kontrolliert und ausgeführt werden. Mikrofeine Partikel haben jedoch ein sehr ungünstiges, d.h. grosses Verhältnis von Oberfläche zu Volumen bzw. Masse und daher eine grosse Oberflächenenergie. Dies äussert sich in starken Adhäsions- und Kohäsionstendenzen, die wiederum zu schlechten Fliess- 15      eigenschaften und zu Pulveraggregation führen. Derartige mikrofeine Pulver sind deshalb schwer zu handhaben und werden stark beeinflusst durch elektrostatische Aufladung, Bearbeitung, Luftfeuchtigkeit und dergleichen.

Um eine konsistente Herstellung der Formulierung, eine maschinelle Befüllung des Pulverinhalators und korrektes Dosieren und Freisetzen durch den Pulverinhalator zu gewährleisten, muss das Pulver frei fliessend sein. Gute Fliess-eigenschaften erwartet man in der Regel bei genügend gros-

- 2 -

sen, möglichst kugelförmigen Partikeln, die eine geringe Oberflächenenergie und kleine Kontaktflächen haben.

Bei Pulverinhalatoren mit einem Reservoir wird die fertige Arzneizubereitung in Form eines Pulverbetts in das Vorrats-  
5 gefüllt. Eine Dosis wird durch eine geeignet ausgebildete Dosiervorrichtung entnommen. Die Entnahme erfolgt volumetrisch. Das genaue volumetrische Dosieren der Zubereitung erfordert für die meisten Wirkstoffe eine Verdünnung derselben mit einem pharmazeutisch inaktiven Hilfs-  
10 stoff, um eine den Anforderungen an die Dosiergenauigkeit genügende, dosierbare Einheitsmenge zu erhalten.

Für Pulverinhalatoren, die das Medikament aus vordosierten Einheiten, z.B. Kapseln oder Blistern, freisetzen, gilt die  
15 gleiche Einschränkung für den reibungslosen Betrieb der Be- füllungsmaschinen dieser Einheitsdosen.

Bei einem Multidosis-Trockenpulverinhalator, der ein Pulverreservoir enthält, aus dem die einzelnen Dosen über einen Dosiermechanismus entnommen werden, ist das pulverförmige Medikament in der Regel in Kontakt mit der Umgebungsluft und kann so durch Luftfeuchtigkeit beeinflusst werden.  
20 Die Qualität des Medikaments und des Inhalationssystems darf sich jedoch durch den Einfluss von äusseren Faktoren während der vorgesehenen Lagerzeit und bis zum Aufbrauchen der Packung nicht wesentlich verschlechtern.

25 Um diesen Anforderungen zu genügen, werden die inhalierbaren, d.h. in mikrofeinen Partikeln vorliegenden Bestandteile (Wirkstoffe) mit pharmakologisch inaktiven Substanzen gemischt, um fliessfähige Pulver zu erhalten. Die Verdünnung wird dabei so gewählt, dass die vom Pulverinha-

lator ausgebrachte Menge genau die gewünschte Dosis ent-  
hält. Der überwiegende Anteil des pharmakologisch inaktiven  
Hilfsstoffes liegt dabei absichtlich in einer Partikelgrös-  
se vor, die nicht inhalierbar ist. Er dient nicht nur zum  
5 Verdünnen, sondern auch zum Einstellen einer akzeptablen,  
möglichst einer guten bis sehr guten Fliessfähigkeit der  
Pulvermischung. Er ist im Fall dieser sogenannten interak-  
tiven oder geordneten Mischungen die Trägersubstanz, an die  
die mikrofeinen Wirkstoffpartikel durch Adhäsion gebunden  
10 werden, um so eine geeignete Mischgütigkeit, d.h. Homogenität  
der Mischung, zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Durch  
das Mischverfahren kann sich die Partikelgrösse des Trägers  
auch so ändern, dass ein bestimmter Anteil inhalierbar  
wird. Die Partikelgrösse des eingesetzten Trägers richtet  
15 sich dabei in der Regel nach den Anforderungen und Gegeben-  
heiten des Pulverinhalators, der für die Applikation der  
Formulierung vorgesehen ist. Für diese Mischungen gilt,  
dass während allen notwendigen Verarbeitungs-, Transport-,  
Lager- und Dosievorgängen keine Entmischung stattfinden  
20 darf, d.h. die Wirkstoffpartikel sich nicht von ihren Trä-  
gerteilchen ablösen dürfen. Während dem Dispergieren im In-  
halator, ausgelöst durch den Atemfluss des Patienten, müs-  
sen die Wirkstoffpartikel aber möglichst effektiv, d.h.  
möglichst quantitativ, abgelöst werden, um inhaliert werden  
25 zu können. Der Träger (Carrier) ist in den meisten Fällen  
Lactose, kann aber auch Mannitol, Trehalose oder ein ande-  
res geeignetes Trägermaterial sein. In manchen auf dem  
Markt erhältlichen Inhalatoren ist auch Glucose als Träger-  
material enthalten.

30 Es ist bekannt, dass die Fliesseigenschaften geordne-  
ter Mischungen in der Hauptsache von den physikalisch-chemi-  
schen Eigenschaften des Trägers, der ja in der Regel im

- 4 -

Überschuss beigemischt wird, abhängen. Ebenso ist bekannt,  
dass die Effektivität der Freisetzung der inhalierbaren  
Primärpartikel des Wirkstoffs durch Scherkraft neben den  
physikalisch-chemischen, stoffspezifischen Eigenschaften  
5 des Wirkstoffes und den physikalischen, insbesondere aero-  
dynamischen Eigenschaften des Pulverinhaltors vor allem  
- auch von den Eigenschaften des Trägers abhängt. Als analy-  
tische Messgröße wird dazu in vitro in sogenannten Kaska-  
denimpaktoren oder Liquid Impingern, wie sie in verschiede-  
10 nen Pharmakopöen beschrieben sind, die Menge Wirkstoff in  
feinen, inhalierbaren Partikeln (Feinpartikeldosis bzw.  
Fine Particle Dose, nachfolgend auch mit FPD bezeichnet)  
bzw. der Feinpartikelanteil (Fine Particle Fraction, nach-  
folgend auch mit FPF bezeichnet) bezogen auf die Gesamtmen-  
15 ge an abgegebenem Wirkstoff bestimmt.

Kürzliche Arbeiten zeigen, dass die FPF umso höher  
ist, je kleiner die Partikelgröße der zugemischten Lactose  
ist [M.J. Clarke, U.J. Potter, P. Lucas, M.J. Tobyn und  
J.N. Staniforth: Posterpräsentation auf der Konferenz „Drug  
20 Delivery to the Lungs VIII“ der Aerosol Society, London,  
15.-16.12.1997; und P. Lucas, M.J. Clarke, K. Anderson,  
M.J. Tobyn und J.N. Staniforth (1998): Vortrag auf der Kon-  
ferenz „Respiratory Drug Delivery VI“, Hilton Head Island,  
25 3.-7.5.1998, veröffentlicht in: R.N. Dalby, P.R. Byron und  
S.J. Farr (Herausgeber): Respiratory Drug Delivery VI, In-  
terpharm Press, 1998, 243 ff.]. Dieses Verfahren stösst je-  
doch an eine natürliche Grenze, da die Fliessfähigkeit mit  
kleineren Partikeln rasch unzureichend wird.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass beim Ver-  
30 gleich gleicher Siebfraktionen von verschiedenen Lactose-  
qualitäten eine umkristallisierte Lactose die höhere FPF

- 5 -

erzielte [N.M. Kasseem und D. Ganderton: J. Pharm. Pharma-  
col. 42 (1990), 11 ff. (Suppl.) und EP-B-0 464 171]. Dieser  
Effekt beruht auf der Tatsache, dass die Wirkstoffpartikel  
bevorzugt an Fehlstellen, Risse und Brüche, d.h. an beson-  
ders 5 aktivierte Zentren (sogenannte „active sites“ oder  
„hot spots“) der Trägerpartikel anhaften. Die Adhäsions-  
kräfte sind an diesen aktivierte Zentren am grössten und  
damit auch die Ablösung während der Inhalation am wenigsten  
wahrscheinlich. Es konnte nun durch elektronenmikroskopi-  
10 sche Aufnahmen gezeigt werden, dass die umkristallisierte  
Lactose sehr viel regelmässiger ist als die handelsübliche  
Ware.

Weiterhin ist bekannt, dass auch kristallines  $\alpha$ -Lac-  
tose-Monohydrat einen geringen Anteil amorphe Lactose ent-  
15 hält, die die regelmässige Kristallstruktur stört und damit  
für aktivierte Stellen auf der Kristalloberfläche sorgt [G.  
Buckton und P. Darcy: Int. J. Pharm. 123 (1995), 265 ff.;  
E.M. Phillips: Int. J. Pharm. 149 (1997), 267 ff.]. Wasser  
kann bei erhöhter Luftfeuchtigkeit bevorzugt an diese amor-  
20 phen Zentren anlagern und als Weichmacher eine Umwandlung  
in die thermodynamisch stabilere Kristallform verursachen  
[B.C. Hancock und G. Zografi: J. Pharm. Sci. 86 (1997), 1  
ff.]. Das wiederum hat zur Folge, dass die Lagerstabilität  
derartiger Pulverzubereitungen bei erhöhter Luftfeuchte be-  
25 grenzt ist.

In WO-A-95/11666 wurde vorgeschlagen, die aktiven  
Zentren durch Zusatz von mikrofeiner Lactose abzusättigen  
mit dem Ziel, dem Wirkstoff beim Herstellen der endgültigen  
Mischung nur noch weniger energiereiche Bindungsstellen auf  
30 der Lactose zur Verfügung zu stellen. Da die Ablösung wäh-  
rend der Inhalation demzufolge weniger Energie benötigt,

sollte die FPF signifikant steigen, was eindeutig nachgewiesen werden konnte. Gleiches gilt auch für das Verfahren, das in WO-A-93/11746 beschrieben ist.

In J. Pharm. Pharmacol. 34: 141-145 (1982) wurde ferner gefunden, dass der Zusatz einer dritten Pulverkomponente zu einer vorher gebildeten geordneten Mischung aus Salicylsäure (1%) und Sucrose infolge Ladungswechselwirkungen die physikalische Stabilität von ternären Mischungen in unterschiedlicher Weise beeinflussen kann. Die Zugabe von 0,5-4,0% Magnesiumstearat beeinträchtigte die Adhäsion der Salicylsäure-Partikel an den Sucrose-Träger, wobei sich der Anteil schwach gebundener Wirkstoffpartikel mit zunehmender Magnesiumstearat-Konzentration erhöhte. Dieser Befund wurde einer Änderung der Ladungswechselwirkungen auf der Oberfläche der Sucrose-Trägerpartikel als Folge der positiven elektrostatischen Ladung des Magnesiumstearats und der negativen Ladung der Salicylsäure- und Sucrose-Partikel zugeschrieben. Auf diesen Effekt und die Tatsache, dass die Zugabe einer dritten Komponente, die bevorzugt an den Trägerpartikeln anlagert, die Wirkstoffpartikel von ihren Adhäsionsstellen verdrängen kann, wurde bereits in J. Pharm. Pharmacol. 31: 800 (1979) hingewiesen. Demgegenüber wurde durch Zugabe von 2% Maisstärke die Adhäsion der Wirkstoffpartikel verstärkt und die an Sucrose haftende Wirkstoffmenge erhöht, während durch Zugabe von 2% Talk die Adhäsionskräfte zwischen den Teilchen allgemein erhöht wurden. Ähnliche Effekte wurden auch von N.M. Kassem [Doktorarbeit DX187842, Universität London, 1990] gefunden und ebenfalls durch die elektrostatischen Eigenschaften der Bestandteile erklärt.

In WO-A-87/05213 wurde andererseits vorgeschlagen,

zur Herstellung von Inhalationspulvern Träger, bestehend aus Mikrokörnchen eines Konglomerats eines oder mehrerer fester wasserlöslicher Verdünnungsmittel, wie Lactose, Xylitol, Mannitol, Arabinose oder Dextran, mit einem Schmier-  
5 mittel, wie Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, kolloidalem Silika, hydriertem Öl oder Fettsubstanzen, zu verwenden. Die Mikrokörnchen haben vorzugsweise eine Korngrösse von 30-150 µm und werden dadurch hergestellt, dass das Schmier-  
10 mittel einer wässrigen Lösung eines Teils des festen Verdünnungsmittels zugesetzt, das restliche Verdünnungsmittel zusammen mit dieser Mischung granuliert und das erhaltene Granulat gesiebt wird. Die Verwendung solcher Träger soll u.a. verbesserte Fließeigenschaften und verbesserte selbstschmierende Eigenschaften ermöglichen.

15 Es hat sich jedoch gezeigt, dass Pulvermischungen, insbesondere interaktive Pulvermischungen, sensittiv gegenüber der Feuchtigkeit in der Umgebungsluft sind. Sie sind daher für den Einsatz in einem Multidosis-Trockenpulverinhhalator, der ein Pulverreservoir enthält, nur bedingt geeignet, da dieser normalerweise keine dichte Verpackung im Sinne einer hermetischen Absperrung von Wasserdampf darstellt. Dies äussert sich meist in einem dramatischen Abfall des inhalierbaren Anteils der abgegebenen Dosis, die in vitro als FPD oder FPF bestimmt wird. Der Abfall beruht 20 auf einer stärkeren Adhäsion der mikronisierten Wirkstoffpartikel an den Trägerpartikeln, da ab einer relativen Luftfeuchtigkeit von ca. 60 % durch Wasserdampfkondensation sogenannte Flüssigkeitsbrücken in den Zwischenräumen entstehen, die zu einer stärkeren Bindungsenergie beitragen.  
25 Visuell sichtbares Zeichen für diesen Vorgang sind Krusten- oder Klumpenbildung, die aber nicht in jedem Fall notwendigerweise beobachtet werden müssen. Der Vorgang ist irrever-  
30

sibel, da beim Aufrocknen der Flüssigkeitsbrücken sogenannte feste Brücken entstehen. Unter anderem ist die Wasseraufnahmefähigkeit bzw. das Wassersorptionsvermögen der beteiligten Stoffe mitentscheidend für das Ausmass der Ver-  
5 schlechterung der Pulvereigenschaften bei hoher Luftfeuchtigkeit Lagerung.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Sensitivität von Pulvermischungen gegenüber Feuchtigkeit zu verringern. Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch  
10 Verwendung von Magnesiumstearat. Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, dass Magnesiumstearat in der Lage ist, den Einfluss von eindringender Feuchtigkeit auf die FPD und die FPF während der Lagerung des Inhalationspulvers zu minimieren, d.h. eine durch Feuchtigkeit bedingte Ver-  
15 schlechterung der FPD und der FPF zu verhindern oder zumindest erheblich zu verlangsamen, und die Trockenpulver-Formulierung zu stabilisieren. Die ursprüngliche Qualität der Arzneizubereitung bleibt also auch bei Lagerung unter extremen Bedingungen der Temperatur und Feuchte wesentlich  
20 besser als bei herkömmlichen Präparaten. Die Verbesserung äussert sich meist auch dadurch, dass der Einfluss von Feuchtigkeit auf das Massenmittel des aerodynamischen Teilchendurchmessers (Mass Median Aerodynamic Diameter, nachfolgend auch als MMAD bezeichnet) und auf die Genauigkeit  
25 und Reproduzierbarkeit der abgegebenen Dosis verhindert oder stark verlangsamt werden kann. Diese Effekte sind speziell für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe besonders ausgeprägt, da eine eventuelle Hygroskopizität des Wirkstoffes die Wasseraufnahme und damit die Ausbildung der  
30 Flüssigkeitsbrücken begünstigt. Darüber hinaus führt die Verwendung von Magnesiumstearat in der Regel zu einer generellen Verbesserung der FPD und der FPF. Es ist denkbar,

- 9 -

dass das Magnesiumstearat neben einem generellen Feuchtigkeitsschutz die Trägermaterialien und Wirkstoffe auch in der Weise stabilisiert, dass unerwünschte morphologische Phasenübergänge unterbunden oder verlangsamt werden.

5 Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Magnesiumstearat zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit, d.h. zur Verringerung der Sensitivität gegenüber Luftfeuchtigkeit, von Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation. Die Verwendung von Magnesiumstearat bewirkt dementsprechend eine Verbesserung der Lagerstabilität und insbesondere eine Verringerung des Einflusses von eindringender Feuchtigkeit auf die FPF (und die FPD), was die Aufrechterhaltung einer hohen FPD und FPF auch unter vergleichsweise extremen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen gestattet.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Trockenpulverformulierungen umfassen somit einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengrösse, einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengrösse (d.h. mit einem mittleren Teilchendurchmesser von vorzugsweise höchstens 10 µm, insbesondere höchstens 5 µm) und - zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit - Magnesiumstearat, und sie liegen vorzugsweise in Form von sogenannten interaktiven (oder geordneten oder adhäsiven) Mischungen vor. Gewünschtenfalls können die Trockenpulver-Formulierungen auch einen Anteil an Trägermaterial in inhalierbarer Teilchengrösse enthalten.

Der Ausdruck „interaktive Mischung“ oder „geordnete Mischung“ oder „adhäsive Mischung“ ist dem Fachmann geläufig und umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung Trok-

- 10 -

kenpulver-Formulierungen, in denen der pharmakologisch inaktive Träger in einer Partikelgrösse vorliegt, die nicht inhalierbar oder überwiegend nicht inhalierbar ist, und in denen mikrofeine Wirkstoffpartikel durch Adhäsion an die 5 Trägerpartikel gebunden (d.h. nicht im Träger z.B. in Form eines Granulates enthalten) sind.

Es wurde gefunden, dass sich Magnesiumstearat zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit grundsätzlich beliebiger Trockenpulver-Formulierungen, unabhängig von der 10 Art der Wirkstoffe und Trägermaterialien, eignet. Besonders ausgeprägt ist die Verbesserung jedoch im Falle von Trockenpulvern, deren Kombination von Wirkstoff und Träger - d.h. ohne Zusatz von Magnesiumstearat - eine hohe Sensitivität gegenüber dem Einfluss von Luftfeuchtigkeit aufweist 15 und beispielsweise bei offener Lagerung bei 40°C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit innert 10 Tagen eine Abnahme der FPF um mindestens 50% zeigt. Eine hohe Empfindlichkeit der FPF oder FPD auf Luftfeuchtigkeit wird häufig dann beobachtet, wenn der Wirkstoff in Form eines Salzes oder Esters 20 vorliegt und/oder vergleichsweise hygroskopisch oder hydrophil ist.

Hygroskopisch ist in diesem Sinne ein Wirkstoff dann, wenn er bei einem Wasserdampfdruck in der Trocknungsluft > 0, d.h. in Kontakt mit Luft mit einem Feuchtigkeitsgehalt > 25 0% relativer Feuchte, nie vollständig austrocknet, sondern immer eine bestimmte Menge absorptiv gebundenes Wasser enthält [H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2. Auflage 1991, Seite 85]. Besonders vorteilhaft ist die erfundungsgemäss Verwendung von Magnesiumstearat, wenn der Wirkstoff vergleichsweise hygroskopisch ist und beispiels-

- 11 -

weise bei Lagerung in Trocknungsluft mit einer relativen Feuchte von 50% mindestens etwa 0,5 Gew.-% adsorptiv gebundenes Wasser aufnimmt bzw. behält.

Hydrophil ist ein Wirkstoffpulver dann, wenn es von 5 Wasser leicht benetzt werden kann, wobei im Rahmen der vorliegenden Erfindung unter hydrophilen Wirkstoffpulvern insbesondere solche zu verstehen sind, die beispielsweise einen Benetzungswinkel von weniger als 90° aufweisen [Martin, Swarbrick und Cammarata: Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 3. Auflage 10 1987, Seite 534]. Besonders vorteilhaft ist die erfindungsgemäße Verwendung von Magnesiumstearat im Falle von Wirkstoffpulvern, die einen Benetzungswinkel von weniger als 70° aufweisen.

15 Die Verwendung von Magnesiumstearat zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit von Trockenpulver-Formulierungen ist somit besonders bevorzugt im Falle von Trockenpulver-Formulierungen, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten, der in Form eines Salzes oder Esters vorliegt 20 und/oder bei Lagerung in Trocknungsluft mit einer relativen Feuchte von 50% mindestens etwa 0,5 Gew.-% adsorptiv gebundenes Wasser aufnimmt bzw. behält und/oder einen Benetzungswinkel von weniger als 90°, insbesondere weniger als 70°, aufweist.

25 Die erfindungsgemäße Verwendung von Magnesiumstearat ist ferner vor allem für den Einsatz in Multidosis-Trockenpulverinhalatoren vorteilhaft, die ein Pulverreservoir enthalten, aus dem die einzelnen Dosen über einen Dosiermechanismus entnommen werden. Die Verwendung von Magnesiumstearat ist aber ebenfalls zur Verbesserung der Feuchtigkeits- 30

beständigkeit von vordosierten Einheiten geeignet, die beispielsweise in Form von Kapseln vorliegen können.

Der in den erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen vorhandene Wirkstoff kann grundsätzlich ein beliebiger, 5 in Trockenpulvern inhalativ verabreicher pharmazeutischer Wirkstoff sein. Damit der Wirkstoff inhalierbar ist, d.h. in die Lunge gelangen kann, muss er in Partikeln mit einem mittleren Teilchendurchmesser (gemessen als MMAD) von höchstens etwa 10 µm, beispielsweise etwa 1 bis 10 µm und 10 vorzugsweise etwa 1 bis 6 µm, vorliegen. Solche mikrofeinen Partikel können in bekannter oder an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Mikronisierung, kontrollierte Ausfällung aus geeigneten Solventien (z.B. auch aus superkritischem Kohlendioxid) oder durch Sprühtrocknung, erhalten 15 werden, wenn die Verfahrensbedingungen geeignet gewählt, kontrolliert und ausgeführt werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen können als Wirkstoff vorzugsweise ein Betamimetikum, wie Levalbuterol, Terbutalin, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, 20 Formoterol, Fenoterol, Clenbuterol, Bambuterol, Tulobuterol, Broxaterol, Epinephrin, Isoprenalin oder Hexoprenalin, ein Anticholinergikum, wie Tiotropium, Ipratropium, Oxitropium oder Glycopyrronium, ein Corticosteroid, wie Butixocart, Rofleponid, Budesonid, Ciclosenid, Mometason, Fluticasone, Beclomethason, Loteprednol oder Triamcinolon, einen Leukotrienantagonisten, wie Andolast, Iralukast, Pranlukast, Imitrodast, Seratrodast, Zileuton, Zafirlukast oder Montelukast, einen Phosphodiesterase-Inhibitor, wie Filaminast oder Piclamilast, einen PAF-Inhibitor, wie Apafant, 25 Forapafant oder Israpafant, einen Kaliumkanalöffner, wie Amilorid oder Furosemid, ein Schmerzmittel, wie Morphin,

- 13 -

Fentanyl, Pentazozin, Buprenorphin, Pethidin, Tilidin, Methadon oder Heroin, ein Potenzmittel, wie Sildenafil, Alprostadil oder Phentolamin, ein Peptid oder Protein, wie Insulin, Erythropoietin, Gonadotropin oder Vasopressin, 5 oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Salz dieser Verbindungen enthalten. Im Falle von chiralen Wirkstoffen kann dieser in Form eines optischen Isomers, eines Diastereoisomerengemisches oder Racemates vorliegen. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Formulierungen zwei 10 oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Da die Feuchtigkeitsempfindlichkeit vor allem im Falle von Wirkstoffen, die als Salz oder Ester vorliegen, häufig ein grosses Problem darstellt, ist der Einsatz von Magnesiumstearat insbesondere bei Trockenpulver-Formulierungen 15 vorteilhaft, die mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, beispielsweise ein Chlorid, Bromid, Iodid, Nitrat, Carbonat, Sulfat, Methylsulfat, Phosphat, Acetat, Benzoat, Benzoisulfonat, Fumarat, Malonat, Tartrat, Succinat, Citrat, 20 Lactat, Gluconat, Glutamat, Edetat, Mesylat, Pamoat, Pantothenat oder Hydroxynaphthoat, oder einen pharmazeutischen Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters, beispielsweise ein Acetat, Propionat, Phosphat, Succinat oder Etabonat, enthalten.

25 Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Magnesiumstearat in Trockenpulver-Formulierungen, die ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid enthalten, und insbesondere in Trockenpulver-Formulierungen, die ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters enthalten, beispiels- 30

weise ein Betamimetikum in Form eines Salzes, wie z.B. Levalbuterolsulfat, Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Salbutamolsulfat oder Salmeterolxinafoat (Salmeterol-1-hydroxy-2-naphthoat), oder ein Anticholinergikum in Form eines Salzes, wie z.B. Oxitropiumbromid, Glycopyrrolat (Glycopyrroniumbromid), Ipratropiumbromid oder Tiotropiumbromid, oder ein Corticosteroid in Form eines Esters, wie z.B. Beclomethason-dipropionat, Fluticasone-propionat, Triamcinolon-16,21-diacetat, Triamcinolonacetonid-21-acetat, Triamcinolonacetonid-21-dinatriumphosphat, Triamcinolonacetonid-21-hemisuccinat, Mometasonfuroat oder Loteprednol-eta-  
bonat, oder eine Kombination davon, wie beispielsweise Ipratropiumbromid in Kombination mit Salbutamolsulfat.

Gemäss einem weiteren bevorzugten Aspekt können die erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen insbesondere auch ein Corticosteroid, wie Ciclosenid, Rofleponid, Fluticasone-propionat, Mometasonfuroat oder Loteprednol-eta-  
bonat, in Kombination mit einem Betamimetikum, wie Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Levalbuterolsulfat oder Salmeterol-  
xinafoat, enthalten.

Die Wirkstoffmenge in den erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen kann in breiten Bereichen variieren und ist in hohem Masse vom jeweiligen Wirkstoff und bis zu einem gewissen Grad auch vom verwendeten Pulverinhhalator abhängig. Typischerweise kann die Wirkstoffkonzentration etwa 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere etwa 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen. Gelegentlich können auch höhere oder tiefere Konzentrationen zweckmässig sein, wobei aber Wirkstoffkonzentrationen unter 0,001 Gew.-% oder unter 0,01 Gew.-% selten vorkommen.

Zur exakten volumetrischen Dosierung der meisten Wirkstoffe bzw. Formulierungen ist eine Verdünnung des Wirkstoffes mit einem pharmazeutisch inaktiven Hilfsstoff erforderlich, um eine den Anforderungen an die Dosierungsgenauigkeit genügende, dosierbare Einheitsmenge zu erhalten. Hierzu werden die mikrofeinen, inhalierbaren Wirkstoffpartikel mit pharmakologisch inaktiven Substanzen (Trägern) gemischt. Die Verdünnung wird dabei so gewählt, dass die vom Pulverinhhalator ausgebrachte Menge genau die gewünschte Dosis enthält. Der pharmakologisch inaktive Hilfsstoff dient vorzugsweise nicht nur zum Verdünnen, sondern auch zum Einstellen einer möglichst guten Fliessfähigkeit der Pulvermischung, und er ist im Falle der bevorzugt verwendeten sogenannten interaktiven oder geordneten Mischungen die Trägersubstanz, an die die mikrofeinen Wirkstoffpartikel durch Adhäsion gebunden werden, um so eine geeignete Mischgüte, d.h. Homogenität der Mischung, zu erreichen und aufrecht zu erhalten.

Der Träger liegt in der erfindungsgemäss erhältlichen Formulierung vorzugsweise in einer Partikelgrösse vor, die nicht inhalierbar ist. Die Trägerteilchen sollten aber andererseits nicht zu gross sein, da sich dies nachteilig auf die FPF auswirken kann. Die optimale Partikelgrösse des eingesetzten Trägers richtet sich dabei in der Regel nach den Anforderungen und Gegebenheiten des Pulverinhalators, der für die Applikation der Formulierung vorgesehen ist. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können Träger mit üblichen Teilchengrössen verwendet werden, und optimale Teilchengrössen können vom Fachmann von Fall zu Fall leicht ermittelt werden. Im allgemeinen kann jedoch der mittlere Teilchendurchmesser (MMAD) der Trägerpartikel etwa 10 bis 500  $\mu\text{m}$  und vorzugsweise etwa 50 bis 200  $\mu\text{m}$  betragen.

Die Haftung der Wirkstoffpartikel an den Träger teilchen sollte ausreichend sein, dass während den Verarbeitungs-, Transport-, Lager- und Dcsievorgängen keine Entmischung stattfindet, aber andererseits nicht so hoch, dass 5 eine möglichst quantitative Ablösung der Wirkstoffteilchen während dem Dispergieren im Inhalator, ausgelöst durch den Atemfluss des Patienten, nicht mehr gewährleistet ist. Die Effektivität der Freisetzung der Wirkstoffpartikel ist neben den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes und den aerodynamischen Eigenschaften des Pulverinhaltors vor allem von den Eigenschaften des Trägers, insbesondere der Art des Trägers und dessen Oberflächenstruktur, mittlerer Partikelgrösse und Partikelgrößenverteilung, abhängig.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind grundsätzlich alle üblicherweise in Trockenpulver-Formulierungen verwendeten Trägermaterialien geeignet, beispielsweise Mono- oder Disaccharide, wie Glucose, Lactose, Lactose-Monohydrat, Saccharose oder Trehalose, Zuckeralkohole, wie Mannitol oder Xylitol, Polymilchsäure oder Cyclodextrin, wobei 20 Glucose, Trehalose und insbesondere Lactose-Monohydrat im allgemeinen bevorzugt sind. Gewünschtenfalls können die Formulierungen auch zwei oder mehrere Trägermaterialien enthalten. Gewünschtenfalls kann die Formulierung neben 25 nicht inhalierbaren Trägerpartikeln auch einen Anteil an inhalierbaren Trägerpartikeln enthalten; zum Beispiel kann sie neben gröberen Lactose-Monohydrat-Trägerpartikeln einen Anteil von z.B. 0,1 bis 10 Gew.-% an mikronisiertem Lactose-Monohydrat enthalten, das beispielsweise für mindestens 30 50% der Partikel einen Teilchendurchmesser von höchstens 10  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise höchstens 5  $\mu\text{m}$ , aufweisen kann.

Der Anteil an Trägermaterial in den erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen kann je nach der für den jeweiligen Wirkstoff nötigen oder wünschbaren Verdünnung und der zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit verwendeten 5 Menge an Magnesiumstearat in einem breiten Bereich variieren. Der Anteil an Trägermaterial in der Gesamtformulierung kann beispielsweise etwa 80 bis 99,9 Gew.-% betragen, wobei aber je nach Wirkstoff auch höhere oder niedrigere Anteile vorteilhaft sein können.

10 Die Konzentration an Magnesiumstearat kann ebenfalls innerhalb relativ breiter Grenzen variieren und beispielsweise etwa 0,001 bis 10 Gew.-%, insbesondere etwa 0,01 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen, wobei eine Konzentration von etwa 0,1 bis 2 Gew.-% in der Regel bevorzugt ist. Im Hinblick auf toxikologische Unbedenklichkeit wird die Magnesiumstearat-Konzentration jedoch zu meist nicht über etwa 1 Gew.-% liegen, aber andererseits meist mindestens etwa 0,25 Gew.-% betragen, um eine hohe Wirksamkeit zu gewährleisten, wobei sich ein Konzentrationsbereich von etwa 0,4 bis 0,8 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,5 bis 0,75 Gew.-%, für die meisten Fälle besonders bewährt hat. Das Magnesiumstearat wird vorzugsweise als staubförmiges Material eingesetzt; die Teilchengrösse ist nicht besonders kritisch.

25 Die erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen können gewünschtenfalls weitere Komponenten enthalten. Vorzugsweise bestehen sie jedoch aus einem oder mehreren pharmazeutisch nicht wirksamen Trägern, einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen und Magnesiumstearat.

30 Die Trockenpulver-Formulierungen können erfindungsge-

mäss dadurch hergestellt werden, dass man einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengrösse (der gewünschtenfalls einen Anteil in inhalierbarer Teilchengrösse enthalten kann), einen fein verteilten 5 pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengrösse, beispielsweise mit einem mittleren Teilchendurchmesser von höchstens 10  $\mu\text{m}$  (vorzugsweise höchstens 5  $\mu\text{m}$ ), und Magnesiumstearat miteinander vermischt. Die Bestandteile können grundsätzlich in beliebiger Reihenfolge miteinander 10 vermischt werden, wobei aber die Vermischung zweckmässigerweise so erfolgen sollte, dass die Partikel der Bestandteile - abgesehen von der Adhäsion an die Trägerpartikel - im wesentlichen als solche erhalten bleiben, d.h. nicht z.B. durch eine Granulierung und dergleichen zerstört werden. 15 Gemäss einer bevorzugten Variante kann jedoch zuerst eine Vormischung von Magnesiumstearat mit dem Träger hergestellt und dann die Wirkstoffpartikel zugemischt werden. Gemäss einer weiteren bevorzugten Variante kann zuerst eine Vormischung des Wirkstoffes mit dem Träger hergestellt und dann 20 das Magnesiumstearat zugemischt werden. Das Mischen kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise in einem Taumelmixer, erfolgen. Vorzugsweise kann in diesen Verfahren jeweils staubförmiges Magnesiumstearat mit einer mittleren Teilchengrösse und etwa 1 bis 100  $\mu\text{m}$ , insbesondere etwa 5 25 bis 20  $\mu\text{m}$ , zugesetzt werden.

Die beschriebenen Trockenpulver-Formulierungen können in allen üblichen Trockenpulverinhalatoren angewendet werden. Besonders vorteilhaft sind sie zur Anwendung in Multidosis-Trockenpulverinhalatoren, die ein Pulverreservoir 30 enthalten, insbesondere in Multidosis-Pulverinhalatoren wie in WO-A-97/20589 beschrieben.

Die Erfindung betrifft ebenfalls Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation mit verbesserter Feuchtigkeitsbeständigkeit, umfassend einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengrösse, einen fein 5 verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters in inhalierbarer Teilchengrösse (vorzugsweise mit einem mittleren Teilchendurchmesser von höchstens 10  $\mu\text{m}$ , insbesondere höchstens 5  $\mu\text{m}$ ) und 0,25 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, an Magnesiumstearat. Bevorzugt sind Trockenpulver- 10 Formulierungen, die in Form von interaktiven Mischungen vorliegen. Bevorzugte Wirkstoffsalze und -ester, Trägermaterialien, Mengenbereiche, Methoden und dergleichen ergeben sich aus der vorangehenden Beschreibung.

15 Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht. In den Beispielen bezeichnet r.F. die relative Luftfeuchtigkeit; die Bezeichnung n.b. gibt an, dass der betreffende Wert nicht bestimmt wurde. Die Tests erfolgten jeweils mit einem Trockenpulverinhalator vom Typ 20 SkyePharma mDPI (SkyePharma AG, Schweiz) gemäss WO-A-97/20589. Die Bestimmung der FPD und der FPF erfolgte - sofern nicht anders angegeben - jeweils mit einem Twin Impinger. Siebungen erfolgten - sofern nicht anders angegeben - jeweils mit einem Sieb mit einer Lochweite von 180  $\mu\text{m}$ . 25 Zur Ermittlung der Feuchtigkeitsempfindlichkeit wurden die Trockenpulver, ausser im Beispiel 7, jeweils offen ohne Feuchtigkeitsschutz gelagert.

#### Beispiel 1

198,46 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten 30 Korngrösse < 200  $\mu\text{m}$  für 100%, < 125  $\mu\text{m}$  für 50% und < 75  $\mu\text{m}$  für 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 1

g gesiebtem Magnesiumstearat mit einem Taumelmischer gemischt. Im Anschluss werden 0,54 g Formoterolfumarat-Dihydrat und die Vormischung gesiebt und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator gefüllt. Für die genaue analytische Bestimmung der Partikelgrößenverteilung und speziell der FPD bzw. FPF wird eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen im Europäischen Arzneibuch oder anderen nationalen Pharmakopöien beschriebenen Impaktor oder Impinger, z.B. den sogenannten Twin Impinger oder Multi Stage Liquid Impinger, nach ebenfalls dort beschriebenen Verfahren abgegeben und gesammelt. Die aufgefangenen und abgeschiedenen Wirkstoffpartikel werden in analytischen Standardverfahren zu Probelösungen aufgearbeitet und die in jeder Größenklasse abgeschiedenen Wirkstoffmengen bestimmt. Zum Test der Stabilität gegen Feuchtigkeit werden Proben der Inhalationspulver offen bei 40°C / 75% r.F. oder einer anderen geeigneten Bedingung über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis Wochen gelagert und anschliessend wie oben beschrieben im Pulverinhalator getestet.

Die mit dem hergestellten ternären Gemisch (Formulierung 1-A) und mit konventionellen Mischungen (Formulierungen 1-B und 1-C) in einem 5-Stufen Liquid Impinger gemäss Ph. Eur. erhaltenen Ergebnisse sowie die Zusammensetzungen der Mischungen (in Gew.-%) sind in Tabelle 1 aufgeführt. Im Vergleich zu den konventionellen interaktiven Mischungen zeigt die erfindungsgemäss ternäre Mischung mit Magnesiumstearat den Vorteil einer erhöhten FPD bzw. FPF und einer wesentlich verbesserten Stabilität der FPD bzw. FPF bei Lagerung bei 40°C / 75% r.F. Wie die Ergebnisse zu Formulierung 1-C zeigen, kann in konventionellen Formulierungen durch Zusatz von mikronisierter Lactose zwar eine anfängli-

- 21 -

che Erhöhung der FPD und FPF erreicht werden, nicht aber ein Schutz gegen den Einfluss erhöhter Temperatur und Feuchte. Dies ist ebenfalls aus den für die Formulierungen 1-A und 1-C unmittelbar nach Herstellung bzw. nach 7 oder 5 13 Tagen Lagerung des Trockenpulvers bei 40°C / 75% r.F. ermittelten MMAD-Werten ersichtlich: für Formulierung 1-A nach Herstellung 1,8 µm, nach 7 Tagen 1,9 µm und nach 13 Tagen 1,9 µm; für Formulierung 1-C nach Herstellung 2,2 µm, nach 7 Tagen 4,5 µm und nach 13 Tagen 5,5 µm. Im Gegensatz 10 zur konventionellen Formulierung bleibt somit der MMAD bei der erfindungsgemässen Formulierung konstant, was die Ergebnisse der FPD- und FPF-Untersuchung bestätigt.

Tabelle 1

Formulierung	1-A	1-B (Vergleich)	1-C (Vergleich)
Lactose-Monohydrat	99,23 %	99,73 %	97,24 %
Lactose-Monohydrat mikronisiert	0,00 %	0,00 %	2,49 %
Magnesiumstearat	0,50 %	0,00 %	0,00 %
Formoterolfumarat-Dihydrat mikronisiert	0,27 %	0,27 %	0,27 %
FPD nach Herstellung [µg pro Hub]	4,7	1,3	3,3
FPD nach 3-4 Tagen bei 40°C/75% r.F. [µg pro Hub]	4,5	n.b.	1,0
FPF nach Herstellung [% gefunder Wirkstoff]	42,5	13,7	35,9
FPF nach 3-4 Tagen bei 40°C/75% r.F. [% gefun- dener Wirkstoff]	37,3	n.b.	11,0

15

Beispiel 2

97,23 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten Korngrösse < 200 µm für 100%, < 125 µm für 50% und < 75 µm für 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit

2,5 g gesiebtem mikronisiertem Lactose-Monohydrat (50% der Partikel < 5 µm) in einem Taumelmischer gemischt. Im Anschluss werden 0,27 g Formoterolfumarat-Dihydrat und die Vormischung gesiebt und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird mit 0,125 g gesiebtem Magnesiumstearat gemischt und in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator gefüllt. Für die analytische Bestimmung der FPD bzw. FPF wird eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen Twin Impinger oder Multi Stage Liquid Impinger abgegeben und gesammelt.

10 Die aufgefangenen und abgeschiedenen Wirkstoffpartikel werden zu Probelösungen aufgearbeitet und die in jeder Größenklasse abgeschiedenen Wirkstoffmengen bestimmt. Zum Test der Stabilität gegen Feuchtigkeit werden Proben der Inhalationspulver offen bei 40°C / 75% r.F. über einen Zeitraum von einigen Tagen gelagert und anschliessend wie oben beschrieben im Pulverinhalator getestet.

15

Die mit dem herstellten Gemisch (Formulierung 2) und mit einer konventionellen Mischung (Formulierung 1-C) in einem 5-Stufen Liquid Impinger gemäss Ph. Eur. erhaltenen Ergebnisse sowie die Zusammensetzungen der Mischungen (in Gew.-%) sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im Vergleich zur konventionellen interaktiven Mischung zeigt die erfindungsgemäss Mischung mit Magnesiumstearat den Vorteil einer erhöhten FPD bzw. FPF und einer verbesserten Stabilität der FPD bzw. FPF bei Lagerung bei 40°C / 75% r.F.

20

25

Tabelle 2

Formulierung	2	1-C (Vergleich)
Lactose-Monohydrat	96,75 %	97,24 %
Lactose-Monohydrat mikronisiert	2,48 %	2,49 %
Magnesiumstearat	0,50 %	0,00 %
Formoterolfumarat-Dihydrat mikronisiert	0,27 %	0,27
FPD nach Herstellung [µg pro Hub] FPD nach 3-4 Tagen bei 40°C/75% r.F. [µg pro Hub]	5,3 n.b.	3,3 1,0
FPF nach Herstellung [% gefunde- ner Wirkstoff] FPF nach 3-4 Tagen bei 40°C/75% r.F. [% gefundener Wirkstoff]	41,4 n.b.	35,9 11,0

Beispiel 3

97 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten Korn-  
 5 grösse < 110 µm für 90%, < 70 µm für 50% und < 40 µm für  
 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 0,5 g  
 gesiebtem Magnesiumstearat in einem Taumelmischer gemischt.  
 Im Anschluss werden 2,5 g Salbutamolsulfat und die Vormi-  
 schung gesiebt und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird  
 10 in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator ge-  
 füllt. Für die analytische Bestimmung der FPD bzw. FPF wird  
 eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen Twin Impinger ab-  
 gegeben und gesammelt. Die aufgefangenen und abgeschiedenen  
 Wirkstoffpartikel werden zu Probelösungen aufgearbeitet und  
 15 die in jeder Grössenklasse abgeschiedenen Wirkstoffmengen  
 bestimmt. Zum Test der Stabilität gegen Feuchtigkeit werden  
 Proben der Inhalationspulver offen bei 40 °C / 75 % r.F.  
 über einen Zeitraum von 7 Tagen gelagert und anschliessend  
 wie oben beschrieben im Pulverinhalator getestet.

20 Die mit dem herstellten ternären Gemisch (Formulie-  
 rung 3-A) und mit einer konventionellen binären Mischung

(Formulierung 3-B) in einem Twin Impinger gemäss Ph. Eur. erhaltenen Ergebnisse sowie die Zusammensetzungen der Mischungen (in Gew.-%) sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die ternäre Mischung mit Magnesiumstearat erzielt eine höhere FPD 5 bzw. FPF und ist wesentlich stabiler bei Lagerung bei 40°C / 75% r.F.

Tabelle 3

Formulierung	3-A	3-B (Vergleich)
Lactose-Monohydrat	97,00 %	97,50 %
Magnesiumstearat	0,50 %	0,00 %
Salbutamolsulfat mikronisiert	2,50 %	2,50 %
FPD nach Herstellung [µg pro Hub]	39,5	26,2
FPD nach 7 Tagen bei 40°C/75% r.F. [µg pro Hub]	27,8	11,3
PPF nach Herstellung [% gefundener Wirkstoff]	37,4	25,3
PPF nach 7 Tagen bei 40°C/75% r.F. [% gefundener Wirkstoff]	35,6	9,7

Beispiel 4

10 1196 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten Korngrösse < 315 µm für 100%, < 150 µm für 55-90% und < 63 µm für maximal 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 3 g gesiebtem Magnesiumstearat in einem Taumelmixer (tumble blender TB) gemischt. Im Anschluss werden 15 1,44 g Formoterolfumarat-Dihydrat und die Vormischung gesiebt und gemischt. In analoger Weise werden unter Variation der Ansatzgrösse, der Prozessparameter und der Magnesiumstearat- und Formoterolfumarat-Mengen weitere Formulierungen hergestellt, um deren Einfluss auf die Stabilität 20 der FPD zu untersuchen. Die erhaltenen Mischungen werden - nach Herstellung oder nach anschliessender Lagerung der offenen Mischung bei erhöhter Temperatur und Feuchtigkeit -

in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator gefüllt. Die in-vitro Partikelgrößenverteilung und die FPD bzw. FPF werden mit einem Multi-Stage Liquid Impinger an einer adäquaten Anzahl Dosierungen bestimmt.

5 Die Ergebnisse zeigten, dass bei Herstellung der Pulvermischungen mit einem Taumelmischer praktisch nur die Konzentration von Magnesiumstearat für die Stabilität hinsichtlich der FPD verantwortlich ist, während die anderen Parameter im untersuchten Bereich praktisch ohne Bedeutung  
10 für die Stabilität bei erhöhter Feuchtigkeit waren. In Tabelle 4 sind die Ansatzgrösse, die Konzentration an Magnesiumstearat (MS) und die Konzentration an Formoterolfumarat-Dihydrat (FF) für einige repräsentative Mischungen sowie deren in einem 5-Stufen Liquid Impinger gemäss Ph. Eur.  
15 gemessene FPF-Werte, die unmittelbar nach Herstellung bzw. nach Lagerung bei 40°C / 75% r.F. während 7 Tagen erhalten wurden, zusammengestellt. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte aus je drei Bestimmungen. Die Ergebnisse zeigen, dass die FPF bei ausreichender Magnesiumstearatkonzentration durch erhöhte Temperatur und Feuchtigkeit kaum mehr beeinträchtigt wird. Die für Formulierung 1-A nach 3 Wochen Lagerung bei 40°C / 75% r.F. gemessene FPF von 32,3% scheint zudem anzudeuten, dass selbst bei suboptimaler Magnesiumstearatkonzentration ein langanhaltender Schutz gegen den Einfluss erhöhter Temperatur und Feuchtigkeit erreicht wird.  
20  
25

Tabelle 4

Formulierung	Ansatz- grösse [kg]	MS [%G/G]	FF [%G/G]	FPF nach 0 d [%]	FPF nach 7 d [%]
4-A	1,2	0,25	0,12	42,5	33,6
4-B	4,8	0,50	0,12	49,3	n.b.
4-C	4,8	0,75	0,12	56,9	56,8
4-D	1,2	0,25	0,34	50,0	33,5
4-E	4,8	0,50	0,34	58,1	n.b.
4-F	4,8	0,75	0,34	59,2	57,2
1-C (Vergleich)	0,2	0,00	0,27	39,7	12,3
1-A	0,2	0,50	0,27	44,8	32,5

Beispiel 5

49,5 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten Korngrösse < 200 µm für 100%, < 125 µm für 50% und < 75 µm für 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 0,25 g gesiebtem Magnesiumstearat in einem Taumelmischer gemischt. Im Anschluss werden 0,25 g Salbutamolsulfat und die Vormischung gesiebt und gemischt. In analoger Weise werden unter Variation der Konzentration an Magnesiumstearat (MS) und Salbutamolsulfat (SS) weitere Mischungen gemäss Tabelle 5 hergestellt. Die erhaltenen Mischungen werden unmittelbar nach Herstellung oder nach Lagerung bei 40°C / 75% r.F. während 5 bzw. 21 Tagen in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator gefüllt. Zur Bestimmung der FPD bzw. FPF wird eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen Twin Impinger gemäss Ph. Eur. abgegeben, gesammelt und der Wirkstoffgehalt der einzelnen Fraktionen analytisch bestimmt.

Die in Tabelle 5 angegebenen FPF-Werte (Mittelwerte aus zwei Messungen) zeigen, dass Magnesiumstearat auch im Falle des feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffes Salbutamolsulfat einen Schutz gegen erhöhte Temperatur und Feuchtigkeit bewirkt, aber eine Stabilisierung der FPF erst bei

höheren Magnesiumstearat-Konzentrationen erreicht wird als bei den Formoterolfumarat-Zubereitungen.

Tabelle 5

Formulierung	MS [%G/G]	SS [%G/G]	FPF [%] nach		
			0 d	5 d	21 d
5-A	0,5	0,5	9,3	14,2	12,0
5-B	0,5	1,0	22,3	17,1	14,9
5-C	0,5	2,5	30,2	25,6	22,3
5-D	1,0	0,5	19,0	18,8	13,5
5-E	1,0	1,0	23,0	20,1	15,8
5-F	1,0	2,5	25,0	22,6	20,8
5-G	2,5	1,0	22,7	23,4	21,5
5-H	2,5	2,5	25,9	26,4	27,4
Vergleich:					
5-I	0,0	0,5	13,5	5,3	4,0
5-J	0,0	1,0	19,7	9,5	6,6
5-K	0,0	2,5	25,3	14,8	13,9

### Beispiel 6

99,2 g Lactose-Monohydrat mit einer Korngrösse < 315  $\mu\text{m}$  für 100%, < 150  $\mu\text{m}$  für 55-90% und < 63  $\mu\text{m}$  für maximal 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 0,5 g gesiebtem Magnesiumstearat in einem Taumelmischer gemischt.  
10 Im Anschluss werden 0,34 g Tiotropiumbromid und die Vormischung gesiebt und gemischt. Die erhaltene Mischung wird nach der Herstellung bzw. nach Lagerung bei 40°C / 75% r.F. während 7 Tagen in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator gefüllt. Zur Bestimmung der FPD bzw. FPF wird eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen Multi-Stage Impinger gemäss Ph. Eur. abgegeben, gesammelt und der Wirkstoffgehalt der einzelnen Fraktionen analytisch bestimmt.  
15 Die unmittelbar nach Herstellung abgefüllten Proben ergaben eine FPD von 8,0  $\mu\text{g}$  und eine FPF von 48,4% (Mittelwerte aus 2 Messungen); für die während 7 Tagen unter feuchten

- 28 -

Bedingungen gelagerten Proben wurden eine FPD von 6,9 µg und eine FPF von 43,0% erhalten (Mittelwerte aus 4 Messungen), d.h. die Stabilisierung mit 0,5% Magnesiumstearat ergibt auch im Falle des feuchtigkeitsempfindlichen Tiotropiumbromids eine hinreichend gleichmässige FPD bzw. FPF.

Beispiel 7

Zur Untersuchung des Einflusses erhöhter Feuchtigkeit und Temperatur auf erfindungsgemäss Formulierungen unter praxisnahen Bedingungen wurden Trockenpulverinhalatoren vom Typ SkyePharma mDPI (SkyePharma AG, Schweiz), entsprechend der Offenbarung von WO-A-97/20589, mit je 2 g gemäss Beispiel 1 frisch hergestelltem Trockenpulver aus 99,23 Gew.-% Lactose-Monohydrat, 0,50 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,27 Gew.-% mikronisiertem Formoterolfumarat-Dihydrat (Formulierung 1-A) gefüllt. Die in-vitro-Daten wurden unmittelbar nach dem Füllen sowie nach 3, 6 und 12 Monaten Lagerung der unverpackten Inhalatoren ohne Feuchtigkeitsschutz bei verschiedenen Temperatur- und Feuchtebedingungen ermittelt. Die abgegebenen Dosen und die Hubmassen wurden anhand der Hübe Nr. 2-4, 149-152 und 298-300 aus je drei Inhalatoren bestimmt, die gemäss der von Collins auf der Konferenz Drug Delivery to the Lungs VIII, London, Dezember 1998 (Tagungsunterlagen Seiten 116-119) beschriebenen Methode in einen Buchner-Trichter abgegeben wurden. Die FPD bzw. FPF wurde bei 60 l/min. mittels eines 5-Stufen Liquid Impactors gemäss Ph. Eur. anhand der Hübe Nr. 6-15 und 287-296 aus je drei Inhalatoren bestimmt. Die in Tabelle 6 zusammengestellten Mittelwerte und relativen Standardabweichungen zeigen, dass die erfindungsgemäss Formulierung selbst bei vergleichsweise extremen Temperatur- und Feuchtebedingungen über lange Zeiträume kaum beeinträchtigt wird.

- 29 -

Tabelle 6

Lagerung	Hubmasse [mg]	Abgegebene Dosis [µg]	FPF [%]	FPD [µg]
nein	6,0 (± 5,4%)	10,2 (± 10,1%)	43,5	6,0
25°C / 60% r.F.:				
3 Monate	6,1 (± 4,8%)	10,5 (± 9,5%)	40,8	5,4
6 Monate	5,9 (± 8,2%)	10,9 (± 6,9%)	47,8	7,0
12 Monate	6,1 (± 5,0%)	12,1 (± 5,9%)	42,2	5,9
30°C / 70% r.F.:				
3 Monate	6,1 (± 6,9%)	11,0 (± 12,9%)	40,1	5,6
6 Monate	6,2 (± 8,7%)	10,6 (± 11,5%)	39,9	5,7
12 Monate	6,3 (± 4,3%)	10,7 (± 5,9%)	42,0	5,7
40°C / 75% r.F.:				
3 Monate	5,8 (± 9,7%)	9,9 (± 9,8%)	38,1	5,2
6 Monate	6,0 (± 19,5%)	10,3 (± 19,2%)	35,1	4,9
12 Monate	6,7 (± 6,8%)	10,7 (± 7,9%)	37,9	5,4

Beispiel 8

In analoger Weise zu Beispiel 4 wurde ein Trockenpulver, bestehend aus 0,2 Gew.-% Formoterolfumarat-Dihydrat, 5 0,5 Gew.-% Glycopyrrrolate, 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,98,8 Gew.-% Lactose-Monohydrat hergestellt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Magnesiumstearat in Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation zwecks Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit.
- 5 2. Verwendung von Magnesiumstearat in Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation zwecks Verringerung des Einflusses von eindringender Feuchtigkeit auf den Feinpartikelanteil (PPF).
- 10 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengröße, einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengröße und Magnesiumstearat umfasst und in Form einer interaktiven Mischung vorliegt.
- 15 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Magnesiumstearat in einer Konzentration von 0,1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, eingesetzt wird.
- 20 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Magnesiumstearat in einer Konzentration von 0,25 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, eingesetzt wird.
- 25 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination von Wirkstoff und Träger eine hohe Sensitivität gegenüber dem Einfluss Luft-

feuchtigkeit aufweist.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum, ein Anticholinergikum, ein Corticosteroid, einen Leukorienantagonisten, einen Phosphodiesterase-Inhibitor, einen PAF-Inhibitor, einen Kaliumkanalöffner, ein Schmerzmittel, ein Potenzmittel, ein Peptid oder ein Protein, vorzugsweise ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid, enthält.

10

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Levalbuterol, Terbutalin, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Formoterol, Fenoterol, Clenbuterol, Bambuterol, Tulobuterol, Broxaterol, Epinephrin, Isoprenalin und Hexoprenalin, ein Anticholinergikum aus der Gruppe, umfassend Tiotropium, Ipratropium, Oxitropium und Glycopyrronium, ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Butixocart, Rofleponid, Budesonid, Ciclosenid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Loteprednol und Triamcinolon, einen Leukotrienantagonisten aus der Gruppe, umfassend Andolast, Iralukast, Pranlukast, Imitrodast, Seratrodast, Zileuton, Zafirlukast und Montelukast, einen Phosphodiesterase-Inhibitor aus der Gruppe, umfassend Filaminast und Piclamilast, einen PAF-Inhibitor aus der Gruppe, umfassend Apafant, Forapafant und Israpafant, einen Kaliumkanalöffner aus der Gruppe, umfassend Amilorid und Furosemid, ein Schmerzmittel aus der Gruppe, umfassend Morphin, Fentanyl, Pentazozin, Buprenorphin, Pethidin, Tildin, Methadon und Heroin, ein Potenzmittel aus der Gruppe, umfassend Sildenafil, Alpro-

15

20

25

30

stadiol und Phentolamin, ein Peptid oder Protein aus der Gruppe, umfassend Insulin, Erythropoietin, Gonadotropin und Vasopressin, oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Salz einer dieser Verbindungen enthält.

- 5 9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Salbutamol, Salmeterol, Formoterol, Fenoterol, Clenbuterol, Bambuterol, Tulobuterol, Broxaterol, Epinephrin, Isoprenalin und Hexoprenalin, ein Anticholinergikum aus der Gruppe, umfassend Tiotropium, Ipratropium, Oxitropium und Glycopyrronium, ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Budesonid, Ciclosenid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Loteprednol und Triamcinolon, einen Leukotrienantagonisten aus der Gruppe, umfassend Zileuton, Zafirlukast und Montelukast, einen Kaliumkanalöffner aus der Gruppe, umfassend Amilorid und Furosemid, ein Schmerzmittel aus der Gruppe, umfassend Morphin, Fentanyl, Pentazozin, Buprenorphin, Pethidin, Tilidin, Methadon und Heroin, ein Potenzmittel aus der Gruppe, umfassend Sildenafil, Alprostadil und Phentolamin, ein Peptid oder Protein aus der Gruppe, umfassend Insulin, Erythropoietin, Gonadotropin und Vasopressin, oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Salz einer dieser Verbindungen enthält.
- 10 10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, der in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters vorliegt.
- 15 11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als

pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid enthält, das in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters vorliegt.

5 12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Levalbuterolsulfat, Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Salbutamolsulfat und Salmeterolxinafoat,  
10 und/oder ein Anticholinergikum aus der Gruppe, umfassend Oxitropiumbromid, Glycopyrrolat, Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid, enthält.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthält.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Beclomethason-dipropionat, Fluticason-propionate, Triamcinolon-16,21-diacetat, Triamcinolonacetonid-21-acetat, Triamcinolonacetonid-21-dinatriumphosphat, Triamcinolonacetonid-21-hemisuccinat, Mometasonfuroat und Loteprednol-estabonat, enthält.

25 15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Corticosteroid in Kombination mit einem Betamimetikum, vorzugsweise ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Ciclosenid, Rofleponid, Flu-

ticason-propionat, Mometasonfuroat und Loteprednol-estabonat, in Kombination mit einem Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Levalbuterolsulfat und Salmeterolxinafoat, enthält.

- 5 16. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als Träger ein Mono- oder Disaccharid, einen Zuckeralkohol, Polymilchsäure oder Cyclodextrin enthält.
- 10 17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als Träger Glucose, Lactose-Monohydrat oder Trehalose enthält.
- 15 18. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass man einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengröße, einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengröße und Magnesiumstearat miteinander vermischt.
- 20 19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vormischung von Magnesiumstearat mit dem Träger hergestellt und dann der Wirkstoff zugemischt wird.
- 25 20. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vormischung des Wirkstoffes mit dem Träger hergestellt und dann das Magnesiumstearat zugemischt wird.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, zum Einsatz in einem Trockenpulverinhalator, vorzugsweise einem Multidosis-Trockenpulverinhalator, der ein Pulverreservoir enthält.

22. Trockenpulver-Formulierung zur Inhalation mit verbesserten Feuchtigkeitsbeständigkeit, umfassend einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengröße, einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters in inhalierbarer Teilchengröße und 0,25 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, an Magnesiumstearat.

23. Trockenpulver-Formulierung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das Magnesiumstearat in einer Menge von 0,4 bis 0,8 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 0,75 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.

24. Trockenpulver-Formulierung nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum, ein Anticholinergikum, ein Corticosteroid, einen Leukorienantagonisten, einen Phosphodiesterase-Inhibitor, einen PAF-Inhibitor, einen Kaliumkanalöffner, ein Schmerzmittel, ein Potenzmittel, ein Peptid oder ein Protein, vorzugsweise ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid, enthält.

25. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Levalbuterolsulfat, Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Salbutamolsulfat und Salmeterolxinafoat, und/oder ein Anticholinergikum aus der Gruppe, umfassend Oxitropiumbromid, Glycopyrrolat, Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid, enthält.

26. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22

- 36 -

bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes enthält.

27. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Beclomethason-dipropionat, Fluticason-propionat, Triamcinolon-16,21-diacetat, Triamcinolonacetonid-21-acetat, Triamcinolonacetonid-21-dinatriumphosphat, Triamcinolonacetonid-21-hemisuccinat, Mometasonfuroat und Loteprednol-eta-  
bonat enthält.

28. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Corticosteroid in Kombination mit einem Betamimetikum, vorzugsweise ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Ciclosenid, Rofleponid, Fluticason-propionat, Mometasonfuroat und Loteprednol-etabonat, in Kombination mit einem Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Levalbuterolsulfat und Salmeterolxinafoat, enthält.

29. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Träger Mono- oder Disaccharid, einen Zuckeralkohol, Polymilchsäure oder Cyclodextrin enthält.

25 30. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Träger Glucose, Lactose-Monohydrat oder Trehalose enthält.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. —

PCT/CH 99/00528

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/72 A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 23485 A (CO ORDINATED DRUG DEV ; STANIFORTH JOHN NICHOLAS (GB)) 8 August 1996 (1996-08-08) page 4, line 18 -page 7, line 6 page 10, line 2 - line 23 page 12, line 22 -page 13, line 16 page 18, line 8 -page 19, line 8 page 24, line 28 -page 25, line 20 page 57 -page 60; example 13	22, 24, 25, 27, 29, 30
Y	---	1-4, 6-12, 14, 16-21, 23
Y	DD 98 022 A (FIBITZ E, NUSSBUECKER B, JEROCH H) 12 June 1973 (1973-06-12) claims 1-4 ---	1-4, 6-12, 14, 16-21

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2000

Date of mailing of the international search report

02/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/CH 99/00528

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 272 772 A (WELLCOME FOUND) 29 June 1988 (1988-06-29) page 4, line 42 - line 52 page 3, line 54 -page 4, line 8 ----	23
A	EP 0 239 798 A (CHIESI FARMA SPA) 7 October 1987 (1987-10-07) page 3, line 33 -page 4, line 21 page 4; example 1 page 5; example 2 page 6; example 4 claims 1-3,5,9,10,12 -----	18-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Jnl Application No

PCT/CH 99/00528

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9623485	A 08-08-1996	AU 699131 B AU 4545696 A BG 101858 A BR 9607490 A CA 2211874 A CZ 9702443 A EP 0806938 A FI 973151 A HU 9802209 A JP 10513174 T NO 973502 A NZ 300654 A PL 321572 A SK 103697 A ZA 9600721 A		26-11-1998 21-08-1996 30-04-1998 23-12-1997 08-08-1996 14-01-1998 19-11-1997 30-09-1997 01-02-1999 15-12-1998 30-09-1997 25-02-1999 08-12-1997 14-01-1998 19-08-1996
DD 98022	A 12-06-1973	NONE		
EP 0272772	A 29-06-1988	AU 7831887 A JP 63079836 A KR 9009153 B US 4833126 A US 4921835 A		17-03-1988 09-04-1988 22-12-1990 23-05-1989 01-05-1990
EP 0239798	A 07-10-1987	IT 1204826 B AT 94755 T AU 597964 B AU 7164587 A CA 1297012 A DE 3787502 D DE 3787502 T WO 8705213 A EP 0258356 A FI 874710 A,B, GR 88300017 T GR 3000879 T HU 46533 A JP 63502895 T NO 874590 A NZ 219484 A ZA 8701523 A		10-03-1989 15-10-1993 14-06-1990 28-09-1987 10-03-1992 28-10-1993 20-01-1994 11-09-1987 09-03-1988 26-10-1987 18-10-1988 15-11-1991 28-11-1988 27-10-1988 30-12-1987 27-10-1989 24-08-1987

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH 99/00528

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 7 A61K9/72 A61K47/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 23485 A (CO ORDINATED DRUG DEV ; STANIFORTH JOHN NICHOLAS (GB)) 8. August 1996 (1996-08-08) Seite 4, Zeile 18 -Seite 7, Zeile 6 Seite 10, Zeile 2 - Zeile 23 Seite 12, Zeile 22 -Seite 13, Zeile 16 Seite 18, Zeile 8 -Seite 19, Zeile 8 Seite 24, Zeile 28 -Seite 25, Zeile 20 Seite 57 -Seite 60; Beispiel 13	22, 24, 25, 27, 29, 30
Y	---	1-4, 6-12, 14, 16-21, 23
Y	DD 98 022 A (FIBITZ E, NUSSBUECKER B, JEROCH H) 12. Juni 1973 (1973-06-12) Ansprüche 1-4 ---	1-4, 6-12, 14, 16-21
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>a</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist  
 "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
27. Januar 2000	02/02/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Muller, S

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 99/00528

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>1</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 272 772 A (WELLCOME FOUND) 29. Juni 1988 (1988-06-29) Seite 4, Zeile 42 – Zeile 52 Seite 3, Zeile 54 –Seite 4, Zeile 8 ----	23
A	EP 0 239 798 A (CHIESI FARMA SPA) 7. Oktober 1987 (1987-10-07) Seite 3, Zeile 33 –Seite 4, Zeile 21 Seite 4; Beispiel 1 Seite 5; Beispiel 2 Seite 6; Beispiel 4 Ansprüche 1-3,5,9,10,12 -----	18-20

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 99/00528

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9623485	A	08-08-1996		AU 699131 B AU 4545696 A BG 101858 A BR 9607490 A CA 2211874 A CZ 9702443 A EP 0806938 A FI 973151 A HU 9802209 A JP 10513174 T NO 973502 A NZ 300654 A PL 321572 A SK 103697 A ZA 9600721 A		26-11-1998 21-08-1996 30-04-1998 23-12-1997 08-08-1996 14-01-1998 19-11-1997 30-09-1997 01-02-1999 15-12-1998 30-09-1997 25-02-1999 08-12-1997 14-01-1998 19-08-1996
DD 98022	A	12-06-1973		KEINE		
EP 0272772	A	29-06-1988		AU 7831887 A JP 63079836 A KR 9009153 B US 4833126 A US 4921835 A		17-03-1988 09-04-1988 22-12-1990 23-05-1989 01-05-1990
EP 0239798	A	07-10-1987		IT 1204826 B AT 94755 T AU 597964 B AU 7164587 A CA 1297012 A DE 3787502 D DE 3787502 T WO 8705213 A EP 0258356 A FI 874710 A, B, GR 88300017 T GR 3000879 T HU 46533 A JP 63502895 T NO 874590 A NZ 219484 A ZA 8701523 A		10-03-1989 15-10-1993 14-06-1990 28-09-1987 10-03-1992 28-10-1993 20-01-1994 11-09-1987 09-03-1988 26-10-1987 18-10-1988 15-11-1991 28-11-1988 27-10-1988 30-12-1987 27-10-1989 24-08-1987